

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-226375

(43)Date of publication of application : 14.08.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/551  
A61P 1/16  
A61P 11/00  
A61P 13/12  
A61P 43/00  
// C07D401/12

(21)Application number : 2001-024512

(71)Applicant : ASAHI KASEI CORP

(22)Date of filing : 31.01.2001

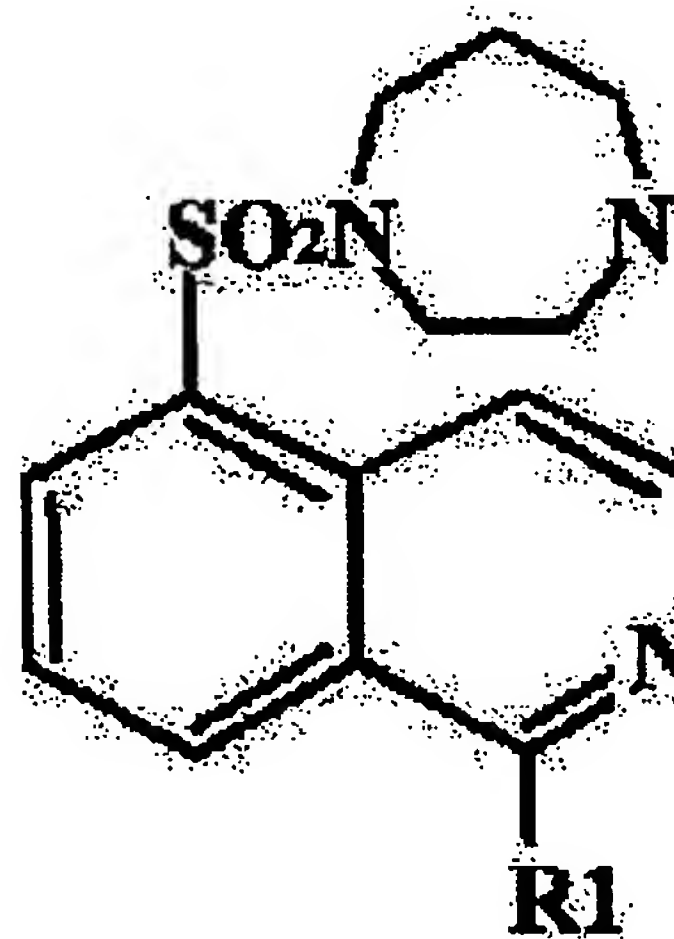
(72)Inventor : SATO SHINICHI  
SHIRAIWA KAZUMI

## (54) AGENT FOR PREVENTING AND TREATING FIBROSIS

### (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an agent for preventing and treating fibrosis.

SOLUTION: This agent for preventing and treating fibrosis comprises a compound represented by formula (I), its acid addition salt or hydrate as an active ingredient. The agent for preventing and treating fibrosis is effective for preventing or treating fibrosis.



(I)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-226375

(P2002-226375A)

(43) 公開日 平成14年8月14日 (2002.8.14)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K 31/551		A 6 1 K 31/551	4 C 0 6 3
A 6 1 P 1/16		A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 6
11/00		11/00	
13/12		13/12	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-24512(P2001-24512)

(22) 出願日 平成13年1月31日 (2001.1.31)

(71) 出願人 000000033

旭化成株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 佐藤 真一

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭  
化成株式会社内

(72) 発明者 白岩 和己

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭  
化成株式会社内

Fターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC36 DD15 EE01

4C086 AA01 AA02 BC54 GA07 MA01

MA04 NA14 ZA59 ZA75 ZA81

ZB21

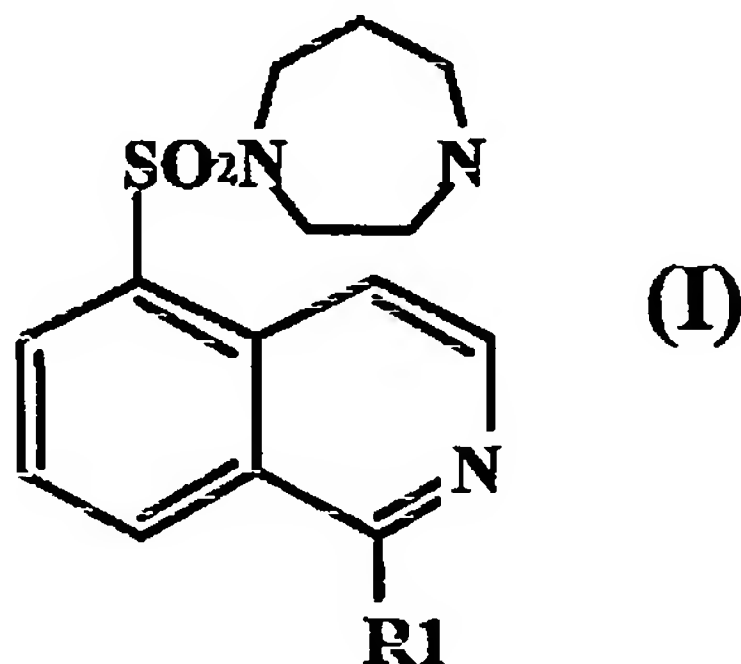
(54) 【発明の名称】 線維化予防、治療剤

(57) 【要約】

【課題】 線維化予防、治療剤を提供する

【解決手段】 一般式 (I) で示される化合物またはその  
酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする、線維化予  
防、治療剤を提供する。

【化1】



【効果】 本発明の線維化予防、治療剤は、線維化の予防  
もしくは治療に有効である。

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-226375  
(P2002-226375A)

(43) 公開日 平成14年8月14日 (2002.8.14)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K 31/551		A 6 1 K 31/551	4 C 0 6 3
A 6 1 P 1/16		A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 6
11/00		11/00	
13/12		13/12	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 5 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-24512(P2001-24512)

(22) 出願日 平成13年1月31日 (2001.1.31)

(71) 出願人 000000033

旭化成株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

(72) 発明者 佐藤 真一

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭  
化成株式会社内

(72) 発明者 白岩 和己

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭  
化成株式会社内

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC36 DD15 EE01

4C086 AA01 AA02 BC54 GA07 MA01

MA04 NA14 ZA59 ZA75 ZA81

ZB21

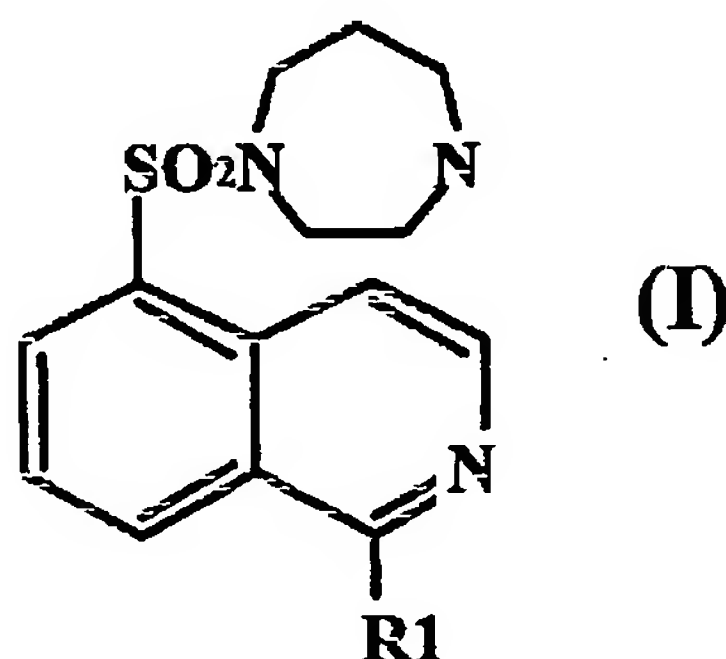
(54) 【発明の名称】 線維化予防、治療剤

(57) 【要約】

【課題】線維化予防、治療剤を提供する

【解決手段】一般式 (I) で示される化合物またはその  
酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする、線維化予  
防、治療剤を提供する。

【化1】

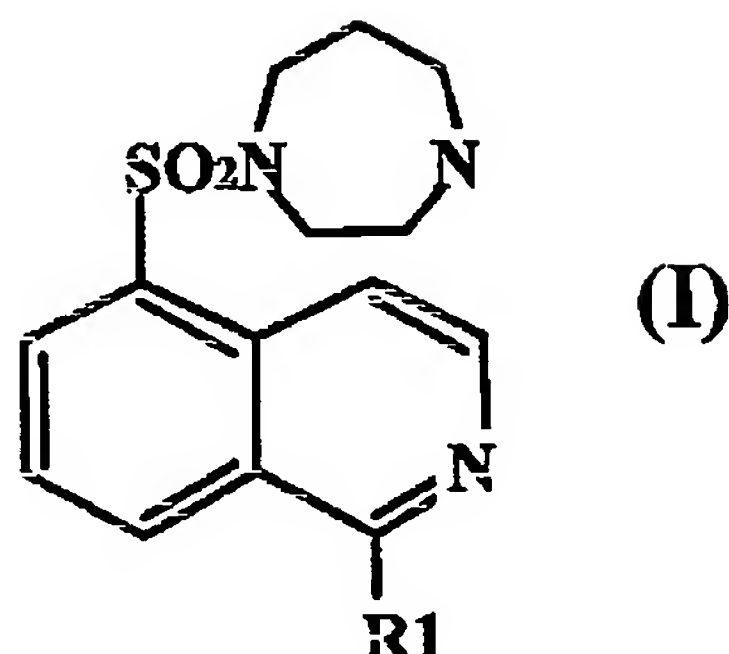


【効果】本発明の線維化予防、治療剤は、線維化の予防  
もしくは治療に有効である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(I)

【化1】



(ただし、式中R1は水素原子または水酸基を表す)で示される化合物またはその酸付加塩、もしくは水和物を有効成分とする線維化予防、治療剤。

【請求項2】線維化が腎炎、腎不全に伴うものである請求項1記載の線維化予防、治療剤。

【請求項3】線維化が肝炎、肝硬変に伴うものである請求項1記載の線維化予防、治療剤。

【請求項4】線維化が肺線維症に伴うものである請求項1記載の線維化予防、治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、線維化予防、治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】腎炎、腎不全、肝炎、肝硬変、肺線維症などの疾患において、線維化の進展が見られる。線維化を予防もしくは治療する有効な医薬品、治療法は現在無い。一方、一般式(I)で示される化合物は、Rhoキナーゼ、ミオシン軽鎖リン酸化酵素、プロテインキナーゼCといったキナーゼ阻害活性を有し、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧低下作用、脳、心臓保護作用等を示し、血管拡張剤(特に、狭心症治療剤)、脳、心臓保護剤等において有効な物質であることは、既に公知である(例えば特開昭61-152658号公報、特開昭61-227581号公報、特開平2-256617号公報、特開平4-264030号公報、特開平6-056668号公報、特開平6-080569号公報、特開平7-80854号公報、WO98/06433、WO00/03746、Br. J. Pharmacol., 98, 1091 (1999), J. Pharmacol. Exp. Ther., 259, 738 (1991), Circulation, 96, 4357 (1997), Cardiovasc. Res., 43, 1029 (1999))

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従来より、線維化を予防もしくは治療する医薬の提供が望まれていた。

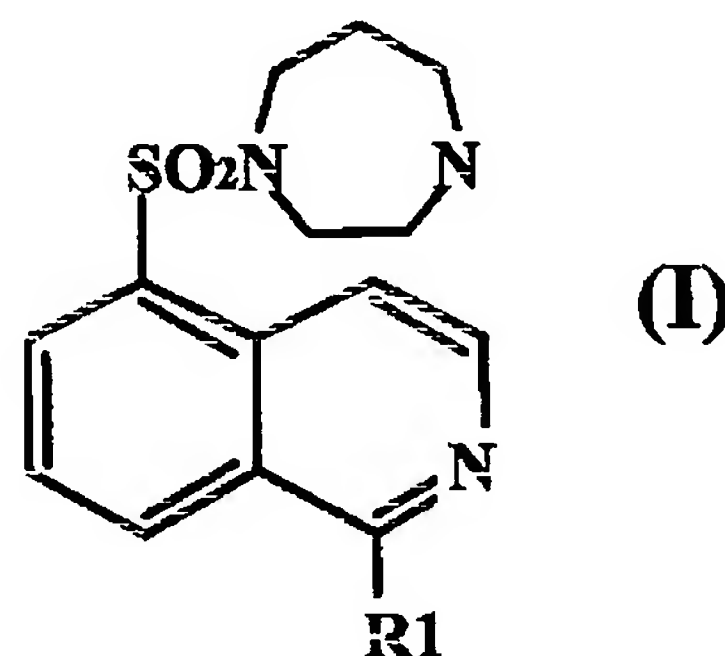
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、一般式

(I)で示される化合物について、鋭意研究を重ねた結果、該化合物が上記血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧低下作用、脳、心臓保護作用など、従来知られている作用からは全く予期できない線維化の予防、治療効果を見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記一般式(I)

【0005】

【化2】



【0006】(ただし、式中R1は水素原子または水酸基を表す)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする、線維化予防、治療剤である。本発明の一般式(I)で示される化合物は、公知の方法、例えば、Chem. Pharam. Bull., 40, (3) 770-773 (1992)、特開昭61-152658号公報等に記載されている方法に従って合成することができる。また、その酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩が好ましく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。

【0007】本発明の、線維化予防、治療剤を、投与に適した形の製剤として調整するのに際しては、上述の一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物と、公知の医薬上許容される担体とを混合すればよい。この担体としては、例えば、ゼラチン；乳糖、グルコース等の糖類；小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類；ステアリン酸等の脂肪酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩；タルク；植物油；ステアリンアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール；ガム；ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

【0008】また、液状担体としては、一般に水、生理食塩液、デキストロースまたは類似の糖溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレニルグリコール等のグリコール類が挙げられる。カプセル剤となす場合には、通常ゼラチンを用いてカプセルを調整することが好ましい。以上のような担体と一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物よりなる本発明の線維化予防、治療剤中には、通常0.01重量%以上、また80重量%以下、

好ましくは60重量%以下の有効成分を含む例が挙げられる。

【0009】投与方法は、経口投与や非経口投与が挙げられる。経口投与に適した剤形としては、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等が挙げられ、非経口投与に適した剤形としては、液剤が挙げられる。非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を等張にするために、食塩または、グルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として投与される。

【0010】注射により投与する場合には、滅菌水、塩酸リドカイン溶液(筋肉内注射用)、生理食塩液、ブドウ糖、静脈内注射用溶液、電解質溶液(静脈内注射用)等で溶解することも好ましい。このようにして溶解した場合には、通常0.01重量%以上、また20重量%以下、好ましくは0.1重量%以上、また10重量%以下の有効成分を含むように調整されることがある。経口投与の液剤の場合、0.01-20重量%の有効成分を含む懸濁液またはシロップが好ましい例として挙げられる。この場合における担体としては、香料、シロップ、製剤的ミセル体等の水様賦形剤が挙げられる。

【0011】本発明の線維化予防、治療剤の投与量は、被投与者の年齢、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性

質、あるいは投与経路や投与計画などによって異なるが、一般には、非経口投与で0.01-20mg/kg 日、経口投与で0.02-40mg/kg 日が挙げられる。

【0012】

【実施例】以下に実施例及び参考例を挙げ、この発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0013】

【実施例1】ラット片側尿管結紮モデルに対する作用  
ラットを麻酔し、尿管を結紮し、2週間後、腎臓を摘出した。病理標本を作成し、間質の線維化を測定した。一般式(I)(式中R1は水素原子)で示される化合物は生理食塩液に溶解し、3, 10 mg/kg/dayの割合で、尿管結紮の翌日より1日1回2週間腹腔内に投与した。

【0014】尿管結紮2週間後、間質の線維化が認められた。一般式(I)で示される化合物により、間質の線維化は抑制された。

【0015】

【実施例2】本発明の化合物の急性毒性試験を、ラット(Jcl:Wistar, 5週齢)およびマウス(Slc:ddY, 5週齢)を用いて実施した結果、低毒性であることが確認された。その結果を表1に示す。

【0016】

【表1】

化合物 (一般式I)	動物種	投与経路	性別	成績 LD50 (mg/kg)
R1=H	ラット	静脈内	オス	59.9
			メス	63.9
		経口	オス	335.0
			メス	348.0
		皮下	オス	123.2
			メス	128.3
R1=H	マウス	静脈内	オス	63.7
R1=OH	マウス	静脈内	オス	119.3

【0017】

【実施例3】製剤例(無菌注射剤)

下記表2の成分を注射用蒸留水に溶解し、その後、注射用蒸留水を添加し、必要な最終重量とし、この溶液2m

lをアンプルに密封し、加熱滅菌した。

【0018】

【表2】

	成分	量
1.0mg 錠剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R 1は水素原子) 塩化ナトリウム 蒸留水	1.0mg 1.6mg 適量 全量2mlとした
3.0mg 錠剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R 1は水素原子) 塩化ナトリウム 蒸留水	3.0mg 1.6mg 適量 全量2mlとした
6.0mg 錠剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R 1は水素原子) 塩化ナトリウム 蒸留水	6.0mg 1.6mg 適量 全量2mlとした
1.0mg 錠剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R 1は水酸基) 塩化ナトリウム 蒸留水	1.0mg 1.6mg 適量 全量2mlとした
3.0mg 錠剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R 1は水酸基) 塩化ナトリウム 蒸留水	3.0mg 1.6mg 適量 全量2mlとした
6.0mg 錠剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R 1は水酸基) 塩化ナトリウム 蒸留水	6.0mg 1.6mg 適量 全量2mlとした

【0019】

【実施例4】錠剤例（錠剤）

下記表3の成分を含む錠剤を常法により調整した。

【0020】

【表3】



	成分	量
10mg製剤	一般式(I)塩酸塩	10.0mg
	(式中R1は水素原子)	
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	108.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
20mg製剤	一般式(I)塩酸塩	20.0mg
	(式中R1は水素原子)	
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	98.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
10mg製剤	一般式(I)塩酸塩	10.0mg
	(式中R1は水酸基)	
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	108.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
20mg製剤	一般式(I)塩酸塩	20.0mg
	(式中R1は水酸基)	
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	98.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg

【0021】

提供できる。

【発明の効果】本発明によれば、線維化予防、治療剤が

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>  
// C07D 401/12

識別記号

F I  
C07D 401/12

(参考)

---

**DETAILED DESCRIPTION**


---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to fibrosis prevention and a treating agent.

[0002]

[Description of the Prior Art] Progress of fibrosis is seen in diseases, such as a nephritis, renal failure, hepatitis, liver cirrhosis, and fibroid lung. The effective drugs which prevent or treat fibrosis, and a cure do not have the present. On the other hand, the compound shown by general formula (I) Rho kinase, myosin light chain phosphoenzyme, Have the kinase inhibiting activity of protein kinase C, and A vascular smooth muscle relaxation operation, An increased-vascular-flow operation, a blood pressure fell operation, a brain, cardioprotective action, etc. are shown, and that it is an effective substance in vasodepressor (especially anginal drug), a brain, a heart protecting agent, etc., already publicly known (for example, JP,61-152658,A and JP,61-227581,A.) JP,2-256617,A, JP,4-264030,A, JP,6-056668,A, JP,6-080569,A, JP,7-80854,A, WO98/06433, WO00/03746, Br. J. Pharmacol., 98, 1091 (1989), J. Pharmacol. Exp. Ther., 259, 738 (1991), Circulation, 96, 4357 (1997) Cardiovasc. Res., 43, and 1029 (1999)

[0003]

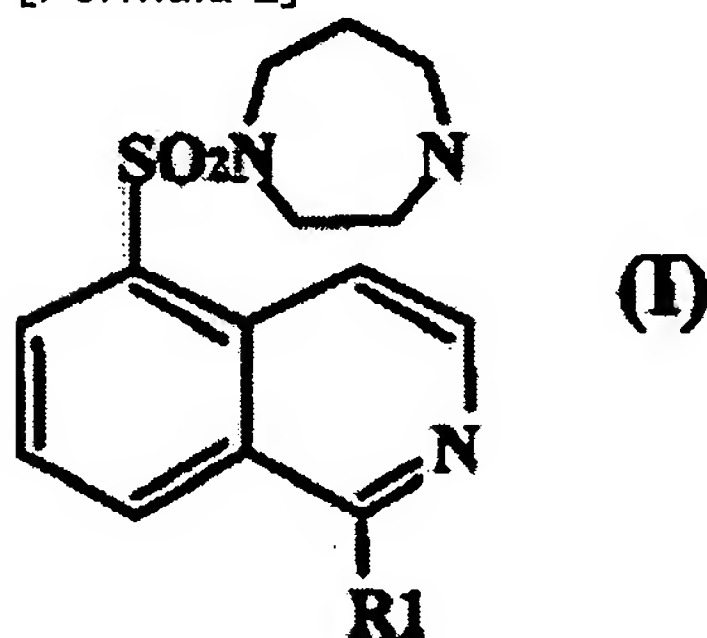
[Problem(s) to be Solved by the Invention] Conventionally, medicinal offer which prevents or treats fibrosis was desired.

[0004]

[Means for Solving the Problem] A result to which this invention persons repeated research wholeheartedly about a compound shown by general formula (I), Prevention of fibrosis which this compound cannot expect at all from operations in which it is known conventionally, such as the above-mentioned vascular smooth muscle relaxation operation, an increased-vascular-flow operation, a blood pressure fell operation, a brain, and cardioprotective action, and a curative effect were found out, and this invention was completed. That is, this invention is following general formula (I).

[0005]

[Formula 2]



[0006] It is the fibrosis prevention and the treating agent which make an active principle the compound shown by (however, the inside R1 of a formula expresses a hydrogen atom or a hydroxyl group), its acid addition salt, or a hydrate. The method, for example, Chem. Pharam. Bull., that the compound shown by general formula (I) of this invention is publicly known, and 40, (3) In accordance with the method indicated to 770-773 (1992), JP,61-152658,A, etc., it is compoundable. The nontoxic salt of the acid addition salt permitted on pharmaceutical sciences is preferred, for example, it can mention the salt of organic acid, such as inorganic acid, such as chloride, hydrobromic acid, phosphoric acid, and sulfuric acid, and acetic acid, citrate, tartaric acid, lactic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, and methanesulfonic acid.

[0007] What is necessary is just to mix a compound shown by above-mentioned general formula (I), its acid addition salt or a hydrate, and a carrier permitted on publicly known medicine when adjusting fibrosis prevention of this invention, and a treating agent as formal pharmaceutical



preparation suitable for administration. As this carrier, for example Sugars; wheat, such as gelatin; milk sugar and glucose, Alcoholic; gum, such as fatty-acid-salt; talc; vegetable oil; stearin alcohol, such as fatty acid; calcium stearates, such as starch; stearic acid, such as rice and corn starch, and magnesium stearate, and benzyl alcohol; polyalkylene glycol etc. are mentioned.

[0008]Generally as a liquefied carrier, glucosol, such as water, a physiological salt solution, glucose or a similar sugar solution, ethylene glycol, propylene glycol, a polyethylene glycol, and a polypropylene PIRENUR recall, is mentioned. When making with a capsule, it is preferred to usually adjust a capsule using gelatin. Into fibrosis prevention of this invention which consists of a compound shown by the above carriers and general formula (I), its acid addition salt, or a hydrate, and a treating agent, 0.01 % of the weight or more and an example which contains 60 or less % of the weight of an active principle preferably 80 or less % of the weight are usually given.

[0009]As for a medication method, internal use and parenteral administration are mentioned. As dosage forms suitable for internal use, a tablet, a capsule, powder material, a granule, liquids and solutions, elixirs, etc. are mentioned, and liquids and solutions are mentioned as dosage forms suitable for parenteral administration. When prescribing a medicine for the patient by intramuscular injection, an intravenous injection, and subcutaneous injection parenterally, in order to make isotonic a compound shown by general formula (I), its acid addition salt, or a hydrate, a medicine is prescribed for the patient as a sterile solution which added other solutes, such as salt or glucose.

[0010]When prescribing a medicine for the patient by injection, it is also preferred to dissolve with sterilized water, a lidocaine hydrochloride solution (for intramuscular injections), a physiological salt solution, grape sugar, a solution for intravenous injections, an electrolytic solution (for intravenous injections), etc. Thus, when it dissolves, it is sometimes usually adjusted [ 0.01 % of the weight or more and ] 20 or less % of the weight so that 0.1 % of the weight or more and 10% of the weight or less of an active principle may be included preferably. In the case of liquids and solutions of internal use, suspension or syrup containing 0.01 to 20% of the weight of an active principle is mentioned as a desirable example. In this case, as a carrier which can be set, water Mr. excipients, such as perfume, syrup, and a pharmaceutical preparation micell object, are mentioned.

[0011]If fibrosis prevention of this invention and a dose of a treating agent have a person's for a medicine to be prescribed for the patient age, health condition, weight, a grade of condition, and simultaneous treatment, change with character or routes of administration, dosage regimen, etc. of the kind, treatment frequency, and a desired effect, but. Generally, 0.01-20 mg/kg and a day are mentioned by parenteral administration, and 0.02-40 mg/kg and a day are mentioned by internal use.

[0012]

[Example]Although an example and a reference example are given to below and this invention is explained still more concretely, this invention is not limited to these.

[0013]

[Example 1] The operation rat to a rat one side ureter ligation model was anesthetized, the ureter was ligated, and the kidney was extracted two weeks afterward. The pathology specimen was created and the fibrosis of stromata was measured. The compound shown by general formula (I) (the inside R1 of a formula is a hydrogen atom) dissolved in a physiological salt solution, and it is a rate of 3 and 10 mg/kg/day and it medicated intraperitoneal one with it for 1 two weeks per time per day from the day following ureter ligation.

[0014]The fibrosis of stromata was accepted after two weeks of ureter ligation. The fibrosis of stromata was controlled with the compound shown by general formula (I).

[0015]

[Example 2] As a result of carrying out the acute toxicity test of the compound of this invention using a rat (Jcl:Wistar, 5 weeks old) and a mouse (Slc:ddY, 5 weeks old), it was checked that it is low toxicity. The result is shown in Table 1.

[0016]

[Table 1]

化合物 (一般式 I)	動物種	投与経路	性別	成績 LD50 (mg/kg)
R1=H	ラット	静脈内	オス	59.9
			メス	63.9
		経口	オス	335.0
			メス	348.0
		皮下	オス	120.2
			メス	128.3
R1=H	マウス	静脈内	オス	63.7
R1=OH	マウス	静脈内	オス	119.3

[0017]

[Example 3] The example of pharmaceutical preparation (sterile injectable)

The ingredient of the following table 2 was dissolved in distilled water for injection, distilled water for injection was added after that, it was considered as the required final mass, and 2 ml of this solution was sealed and heat-sterilized in the ampul.

[0018]

[Table 2]

	成分	量
10mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水素原子)	10mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量2mlとした
30mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水素原子)	30mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量2mlとした
60mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水素原子)	60mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量2mlとした
10mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水酸基)	10mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量2mlとした
30mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水酸基)	30mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量2mlとした
60mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水酸基)	60mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量2mlとした

[0019]

[Example 4] The example of pharmaceutical preparation (tablet)

The tablet containing the ingredient of the following table 3 was adjusted with the conventional method.

[0020]

[Table 3]

	成分	量
10mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水素原子)	10.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	108.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
20mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水素原子)	20.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	98.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
10mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水酸基)	10.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	108.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
20mg製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R1は水酸基)	20.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	98.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg

[0021]

[Effect of the Invention] According to this invention, fibrosis prevention and a treating agent can be provided.

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

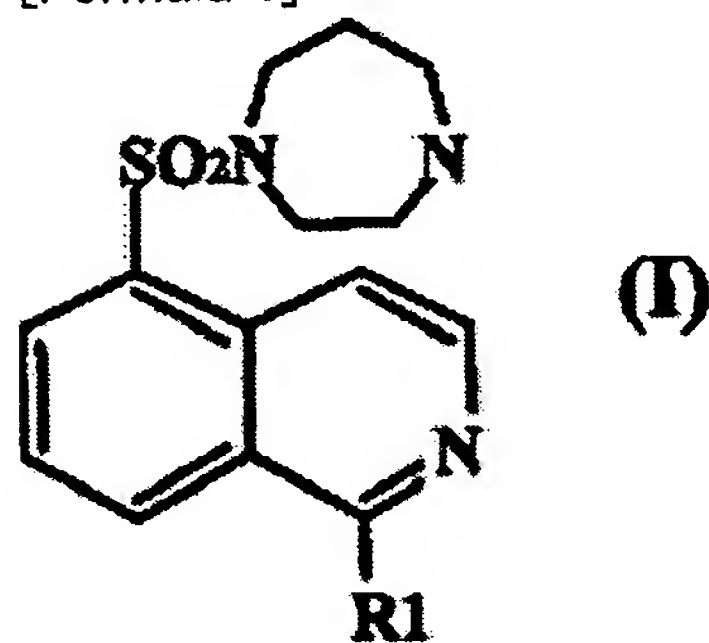
CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1]Following general formula (I)

[Formula 1]



The fibrosis prevention, the treating agent which make an active principle the compound shown by (however, the inside R1 of a formula expresses a hydrogen atom or a hydroxyl group), its acid addition salt, or a hydrate.

[Claim 2]The fibrosis prevention according to claim 1, a treating agent which are the things accompanying a nephritis and renal failure in fibrosis.

[Claim 3]The fibrosis prevention according to claim 1, a treating agent which are the things accompanying hepatitis and liver cirrhosis in fibrosis.

[Claim 4]The fibrosis prevention according to claim 1, a treating agent which are the things accompanying fibroid lung in fibrosis.

---

[Translation done.]